



TITLE:

塩酸テラゾシン単独投与による前立腺肥大症患者の血清脂質の変動について

AUTHOR(S):

玉置, 雅弘; 上田, 朋宏; 影山, 進

CITATION:

玉置, 雅弘 ...[et al]. 塩酸テラゾシン単独投与による前立腺肥大症患者の血清脂質の変動について. 泌尿器科紀要 1999, 45(12): 827-830

ISSUE DATE:

1999-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114181>

RIGHT:

塩酸テラゾシン単独投与による前立腺肥大症患者の 血清脂質の変動について

公立甲賀病院泌尿器科 (医長: 上田朋宏)
玉置 雅弘, 上田 朋宏, 影山 進*

EVALUATION OF SERUM LIPID LEVELS IN CLINICAL BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA PATIENTS WITH TERAZOSIN MONOTHERAPY

Masahiro TAMAKI, Tomohiro UEDA and Susumu KAGEYAMA
From the Department of Urology, Kouga Public Hospital

Nine clinical benign prostatic hyperplasia (BPH) patients were treated with oral terazosin monotherapy (2 mg daily) for 12 weeks. Serum lipid levels (total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein, low density lipoprotein, apoproteins) were estimated prior to and every 4 weeks during treatment in 5 patients. International Prostate Symptom Score (IPSS) and pressure-flow study were evaluated before and 12 weeks after treatment in 4 patients. The total cholesterol level decreased from a baseline of 210 ± 36.6 mg/dl by 6.6% at the 12th week. This result was not significant but suggested a favorable effect of terazosin on diminishing the risk of coronary heart disease. This effect was marked especially in patients with a total cholesterol level over 200 mg/dl. On the other hand, IPSS improved in all cases. The mean change ranged from 19.5 to 10.0 and the mean peak flow rate from 9.0 to 15.7 ml/s. On Shäffer's nomogram, 1 patient showed improvement of obstruction and the other 3 patients were diagnosed as having weak detrusor without obstruction. Clinical BPH patients with hyperlipidemia may markedly benefit from terazosin, which is a safe and useful initial treatment for BPH.

(Acta Urol. Jpn. 45: 827-830, 1999)

Key words: BPH, Terazosin, Serum lipid level

緒 言

塩酸テラゾシンは前立腺肥大症治療薬として臨床的に最大尿流率や自覚症状の改善を見ることはよく知られている。内科領域ではおもに高血圧治療薬として使用されているが、血清脂質にも影響を与えることが報告されている¹⁾。そこで、今回われわれは塩酸テラゾシン単独投与による血清脂質の変動を検討した。また、排尿障害の自覚的变化と pressure-flow study を用いた尿流動態の他覚的变化を同時に評価したので、あわせて報告する。

対 象 と 方 法

1996年2月から4月までに当科を受診した前立腺肥大症患者9例(54~76歳, 平均66.1歳)に対し塩酸テラゾシン(バソメット®)2mg/日の単独投与による治療を開始した。投与前, 投与開始4週後, 8週後, 12週後の時点で血清脂質(総コレステロール, HDL コレステロール, トリグリセライド)およびアポ蛋白

(A-I, II, B, C-I, II, E)を調べ, その変動を検討した。なお, LDLはFriedewaldの式($LDL = TC - HDL - TG/5$)を用い算出した。成績はすべて, $MEAN \pm S.E.$ で示し, 推計学的処理には student の t 検定を用い, p 値が0.05以下を有意とした。

また, 排尿障害の変化は投与前, 投与開始12週後に IPSS, pressure-flow study による評価を行った。pressure-flow study は MMS 社 UD-2000 を使用し, 経尿道的にカテーテルを留置の上, 蓄尿相は臥位, 排尿相は立位で施行した。pressure-flow study の結果のうち, 治療前および治療開始12週後の最大尿流率(Q_{max}), 最大尿流率時排尿筋圧($P_{det} Q_{max}$), 排尿開始時排尿筋圧(P_{muo})および残尿量(RU)を中心に評価し, Abrams-Griffiths および Shäfer の nomogram 上にプロットし, 解析した。

結 果

9例中, 血清脂質については5例(54~76歳, 平均64.0歳), 排尿障害については4例(54~67歳, 平均61.0歳)が評価可能であった。血清脂質の変動を Table 1 に示す。総コレステロール値(mg/dL)の平

* 現: 医仁会武田病院泌尿器科

Table 1. Changes of serum lipid and apoprotein level (Mean±S.E.) during terazosin monotherapy (N=5)

項目	基準値 (mg/dl)	治療前	4 週後	8 週後	12週後
T-Cho	150 -219	210 ±36.6	203.2±20.0	190.8±16.3	191.4±10.6
TG	50 -149	93.6±29.05	84.4±41.6	83.8±52.6	78.4±31.8
HDL	41 - 80	60.0±18.3	56.0±11.6	54.8±14.4	54.6±13.3**
LDL	数式 2 により算出	132.9±50.7	130.3±22.8	119.2±15.4	121.1±17.8
アポ A1	95 -170	129.0±22.9	119.8±16.4	113.8±18.7*	117.8±16.9*
アポ A2	20 - 45	31.6± 2.3	29.4± 3.6	28.0± 3.5*	28.6± 3.2*
アポ B	45 -125	97.4±14.0	94.8±20.4	88.4±15.0	90.0±12.2
アポ C-2	0.7- 5.0	3.2± 1.0	3.3± 0.4	2.8± 0.5	3.2± 0.6
アポ C-3	2.0- 14.0	7.6± 3.0	6.9± 2.4	5.9± 2.1	6.8± 2.7
アポ E	1.8- 6.5	4.9± 1.4	4.4± 0.8	3.9± 0.7	4.0± 0.7

1. MEAN±SE で表示. 2. LDL=TC-HDL-TG/5 (* P<0.05, ** P<0.01).

均値は Fig. 1 に示すごとく投与前 210.0±36.6→4 週後 203.2±20.0→8 週後 190.8±16.3→12 週後 191.4±10.6 と、投与前と比較し有意差は認めなかったが低下傾向を認めた. 投与前に高脂血症 (総コレステロール値 220 mg/dL 以上) は 1 例のみであったが、Fig. 2 に示すごとく 4 週以降総コレステロール値は正常化した. また、HDL, アポ A-I, A-II は正常範囲内で有意な低下を示したが、その他の脂質、アポ蛋白は有意な変動を認めなかった.

また、IPSS および pressure-flow study 上の各種パラメーターの結果を Table 2 に示すと共に Fig. 3 に Abrams-Griffiths の nomogram, Fig. 4 に lin-PURR をプロットした Shäfer の nomogram を示す. なお、蓄尿相において、無抑制収縮などの膀胱機能異常を認めた症例はなかった. 4 例全例 (100%) に IPSS の改善 (平均19.5→10.0), 3 例 (75.0%) に Qmax の改善 (平均9.0→15.7) が見られた. Abrams-Griffith の nomogram (Fig. 1) 上、症例 1 (obstructed→unobstructed) および症例 2 (equivocal→unobstructed) の 2 例 (50%) で閉塞の改善、症例 3, 4 (equivocal→equivocal) の 2 例 (50%) で変化なしであったが、悪化症例は認めなかった. Shäfer の nomogram (Fig. 4) 上、症例 1 では明かな

	治療前	4 週後	8 週後	12週後
症例 1	274	195	166	200
症例 2	196	190	184	185
症例 3	199	208	195	200
症例 4	181	236	206	196
症例 5	200	187	203	176
MEAN±SD	210±36.6	203.2±20.0	190.8±16.3	191.4±10.6

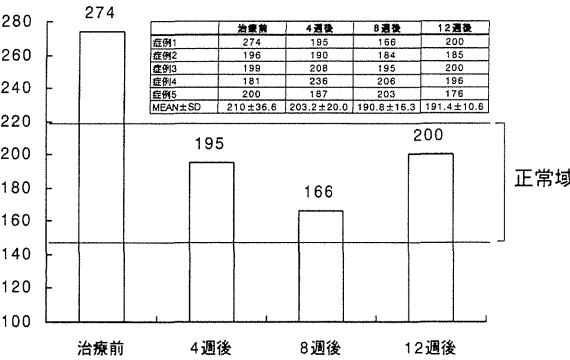


Fig. 2. Changes of total cholesterol level in a case of hyperlipidemia.

改善 (閉塞度 V→I) を認めたが、症例 2, 3, 4 の 3 例は Weak Detrusor 症例であり、閉塞の改善は症例 2 (閉塞度 II→0) の 1 例のみで認めた.

考 察

内科領域では、塩酸テラゾシンは高血圧治療薬として、他の降圧剤との比較でもきわめて安全性の高い薬剤として知られている²⁾. 最近、α1-blocker の血清脂質低下作用が注目されており、テラゾシンが血清コレステロールを低下させる報告がある^{1,2)}. α1-blocker のコレステロール低下作用は不明な点が多いが、動物実験で、ドキサゾシンが HMG-CoA 還元酵素の酵素量を30%減少させ、肝臓でのコレステロール合成を40%, 血清コレステロールを12%減らすと報告されている³⁾. また、LDL レセプターの活性を高めることが報告され、細胞内へのコレステロールの取り込みが増加し、血清コレステロールが減少する機序も考えら

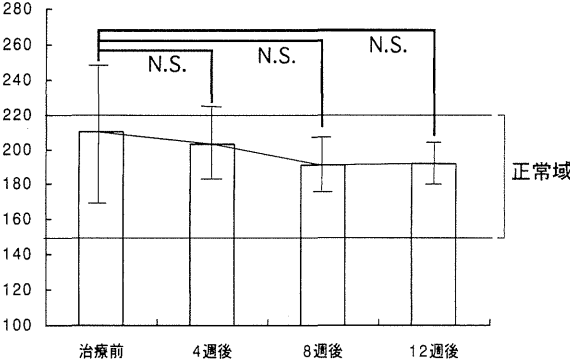


Fig. 1. Changes of total cholesterol level (Mean±S.E.) during terazosin treatment (N=5).

Table 2. IPSS and results of pressure-flow study before and after terazosin monotherapy

		IPSS	Qmax	PdetQmax	Pmuo	RU	Abrams-Griffiths	Shäfer (閉塞度/Detrusor)
症例 1	治療前	15	16	141	50	6	Obstructed	V/Strong
	治療後	7	20	38	19	73	Unobstructed	I/Normal
症例 2	治療前	27	4	35	30	262	Equivocal	II/Weak
	治療後	21	16	27	20	210	Unobstructed	0/Normal
症例 3	治療前	15	9	19	20	10	Equivocal	0/Weak
	治療後	6	6	40	17	10	Equivocal	II/Weak
症例 4	治療前	21	7	26	14	2	Equivocal	I/Weak
	治療後	6	11	29	24	7	Equivocal	I/Normal

Qmax; 最大尿流率 (ml/s), Pdet Qmax; 最大尿流率時排尿筋圧 (cmH₂O), Pmuo; 排尿開始時排尿筋圧 (cmH₂O), RU; 残尿量 (ml).

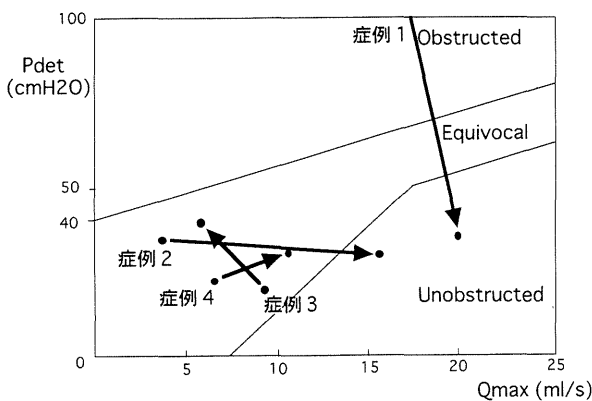


Fig. 3. Qmax and Pdet Qmax are plotted on Abrams-Griffith's nomogram. The arrows show the changes in each case by terazosin monotherapy.

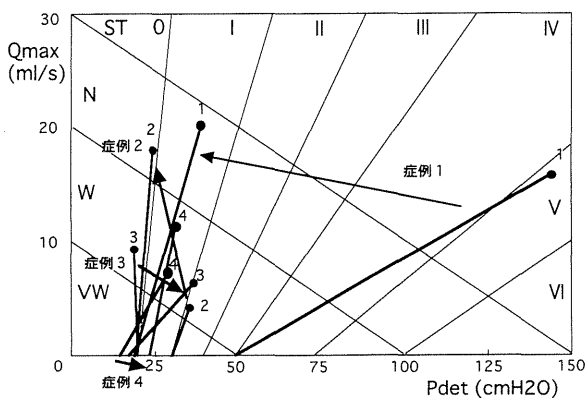


Fig. 4. Qmax and Pdet Qmax are plotted on Schäfer's nomogram. Arrows show the changes of linPURR in each case.

れる⁴⁾。高血圧、高脂血症はいずれも動脈硬化性疾患、なかでも冠動脈疾患の独立した危険因子であることが知られており、Helsinki Heart Study⁵⁾では、コレステロールあるいは LDL コレステロール 1%の低下により、冠動脈疾患が 2~4%低下すると報告されている。今回のわれわれの検討では症例数が 5 例と少なく有意差こそ認めなかったものの、血清コレステロール値、LDL コレステロール値の低下傾向を認めている。今回の 5 例の総コレステロール値の平均低下

率は 6.6%であったが、冠動脈疾患のリスクは平均約 13~26%低下する計算となりその貢献度は大きく、無視できないものと考えられる。

また、投与 12 週後で HDL の、さらに投与 8 週後、12 週後でアポ蛋白 AI, AII の有意な低下を認めているが、いずれも正常範囲内での変動であり、また症例数も少なく、その臨床的意義は少ないと考える。なお、アポ蛋白 AI, AII は、HDL コレステロール上に存在する構造蛋白であり、HDL と相関して変動したものと考えられる。高島ら⁶⁾は、血清コレステロール値 200 mg/dL 以下の症例では塩酸テラゾシンによる血清脂質への影響は見られなかったと報告し、特に血清脂質異常例に対し、脂質の異常を改善するように作用すると述べている。確かに、われわれの症例でも、総コレステロール値 200 mg/dL 以下の 3 症例での平均低下率は 1.03%であるのに対し、200 mg/dL 以上の 2 症例では 19.05%と明らかに大きく改善していた。

次に、前立腺肥大症の排尿障害では、肥大腺腫の機械的閉塞と共にアドレナリン作動性 α 受容体を介した前立腺平滑筋の緊張による機能的閉塞が深く関与している⁷⁾。塩酸テラゾシンはこの α 受容体を遮断し、前立腺平滑筋の緊張を低下させることで自他覚症状の改善に有用であることはよく知られており、IPSS の改善、最大尿流率の改善、最大尿流率時排尿筋圧の低下が諸家により報告されている⁸⁻¹⁰⁾。今回の検討では、4 例全例に IPSS、4 例中 3 例に最大尿流率の改善を認めた。しかし、治療前の pressure-flow study で、Shäfer の nomogram 上 4 例中 3 例が weak detrusor 症例とやや偏りがあるため、前立腺肥大症に対する塩酸テラゾシンの有効性について言及するのは無理があると考えられる。

Weak detrusor 症例は前立腺肥大症患者中に一定の割合で存在すると考えられ、その排尿障害の原因として単に閉塞だけではなく排尿筋収縮力の影響を評価できる点で pressure-flow study は有用な検査である^{11,12)}。

Witjes ら⁸⁾は、塩酸テラゾシン投与により、pressure-flow study 上閉塞のある症例の方が閉塞のない症例に比較し各種パラメーターは有意に改善したが、自覚症状の改善については有意差はなかったとしている。今回の検討でも症例3, 4は pressure-flow study 上閉塞はなく、各種パラメーターも塩酸テラゾシン投与前後で著変がないにもかかわらず、IPSS は著明に改善している。

一般に、weak detrusor の中でも特に閉塞を認めない症例は、pressure-flow study では理論上治療抵抗性と判断されているが、実際の日常臨床では薬物療法やTUR-Pを含めた各種治療により自覚症状の著明な改善を認める症例も散見される¹³⁾。このような症例でのプラセボ効果の関与は否定できないが、自覚症状を改善させる他の客観的要因が存在する可能性があり、今後より正確な評価法の確立が望まれる。

今後、高齢化社会や生活様式の欧米化に伴ない、前立腺肥大症患者で高血圧や高脂血症を合併する症例は増加するものと思われる。適応を十分考慮したうえで使用すれば、塩酸テラゾシンは単に前立腺肥大症治療薬としてだけでなく、高脂血症治療薬として動脈硬化性疾患や冠動脈疾患の予防効果を併せ持つ有用かつ安全な薬剤であると考えられる。

結 論

塩酸テラゾシン単独投与(2 mg/day)による前立腺肥大症9例の血清脂質の変動を評価した。また、排尿障害の自他覚的変化をIPSS, pressure-flow study で評価した。

1. 血清脂質は5例で評価可能であった。総コレステロール値は、有意差を認めないものの低下傾向(12週後で平均6.6%の低下)を示した。特に総コレステロール値200 mg/dL以上の2症例で平均低下率は大きく、脂質異常例に特に有効と考えられた。

2. HDL, アポ蛋白 A1, A2 の有意な低下を認めたが、いずれも正常範囲内での変動であった。他の脂質に有意な変動は認めなかった。

3. 排尿障害については4例が評価可能であったが、全例に自覚症状の改善を認め、3例に最大尿流率の改善を認めた。

4. Pressure-flow study 上、1例に著明な閉塞の改善を認めた。他の3例はweak detrusor 症例であり、閉塞の改善は著明でないが、全例で自覚症状の改善を認めた。

5. 塩酸テラゾシンは、高血圧および高脂血症治療薬として、冠動脈疾患予防効果を併せ持つ有用な前立腺肥大症治療薬である。

び第12回日本 Endourology-ESWL 学会(浜松)において発表した。

文 献

- 1) Deger G: Effects of terazosin on serum lipids. *Am J Med* **80** (Suppl. 5B): 82-85, 1986
- 2) Itskovitz HD: Alpha1-blockade for the treatment of hypertension: a megastudy of terazosin in 2214 clinical practice settings. *Clin Ther* **16**: 490-504, 1994
- 3) Jansen H: Effects of doxazosin on lipids, lipoprotein lipases, and cholesterol synthesis in the golden hamster. *J Cardiovasc Pharmacol* **13**(Suppl. 2): S5-S10, 1989
- 4) Leren TP: Doxazosin increases low density lipoprotein receptor activity. *Acta Pharmacol et Toxicol* **56**: 269-272, 1985
- 5) Frick MH: Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* **317**: 1237-1245, 1987
- 6) 高島利一, 太田博真, 潮木保幸, ほか: テラゾシンによる降圧薬療法の血清脂質に対する影響. *医と薬学* **25**: 1367-1377, 1991
- 7) Caine M, Pfau A and Perlburg S: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* **48**: 255-263, 1976
- 8) Witjes WPJ, Rosier PFWM, de Wildt MJAM, et al.: Urodynamic and clinical effects of terazosin therapy in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **155**: 1317-1323, 1996
- 9) 宮武竜一郎, 朴 英哲, 小池浩之, ほか: 前立腺肥大症に対する α_1 遮断薬の効果に関する Pressure-Flow Study を用いた検討. *日泌尿会誌* **87**: 1048-1055, 1996
- 10) 田中吉則, 外森直哉, 塚本泰司, ほか: 前立腺肥大症 (1) —プレッシャーフロースタディによる α_1 -ブロッカーの効果の検討—. *排尿障害プラクティス* **5**: 232-236, 1997
- 11) Schäfer W: Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am* **17**: 553-556, 1990
- 12) Abrams P: In support of pressure flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology* **44**: 153-155, 1994
- 13) 武井実根雄: 前立腺症のウロダイナミクスー Pressure-Flow Studyー. *排尿障害プラクティス* **4**: 66-74, 1996

(Received on February 22, 1999)

(Accepted on November 3, 1999)

(迅速掲載)